PCT

WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Boro
NMFLDUING VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENAF	BEIT	AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)
(51) Internationale Patentklassifikation 5:		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11873
A61K 49/00	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum; 23. Juli 1992 (23.07.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/El (22) Internationales Anmeldedatum: 4, Januar 1992		CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Guiden-Str. 2,
(30) Prioritistalaten: P 41 00 470.1 9. Januar 1991 (09.01.91 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstraaten ausser GULDEN LOMBERG CHEMISCHE GMBH [DEZ DE]: Byt-Gulden-Str. 2, Postfau D-7750 Konstanz (DE).	US): B	(IK) Patent), HU, 11 (europaisches Patent), 37, Kit, EO (eu-
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BELLER, KI (DEYDE]; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Ko (DE). LINDER, Rudolf [AT/DE]; Felchenge 7750 Konstanz (DE).	nstanz	16 Veröffentlicht
•		
(54) Title: ECHO CONTRAST AGENT		
(54) Bezeichnung: ECHOKONTRASTMITTEL		
(57) Abstract		
Described is an aqueous preparation, designe containing polyoxyethylene/polyoxypropylene polyi imaging the left heart.	ed to al	bsorb and stabilize micro-bubbles, for use as an echo contrast agent nd negatively charged phospholipids. The preparation is suitable for
(57) Zusammenfassung		
Eine wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und tel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Poly Linksherzdarstellung eignet.	Stabili mere t	sierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmit und negativ geladene Phospholipide wird angegeben, die sich zu
		2
0 7 0		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Idenlifizierung von PCT-Verlragsstaaten auf den Kopftögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österneich	ES	Spanion	ML	Muli
AU	Australien	FI	Finalend	MN	Mongolul
68	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritagien
BE	Belgion	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinietes Könlereich	NL.	Niederlande
BC	Bulgarien	GN	Guinua	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland '	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Ruminian
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CC	Kongo	KP	Demokratische Volksrupublik Koren	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Remublik Korea	SN	Sencesi
CI	Côte d'Ivoire	L	Liechtenstein	SU	Soviet Union
СМ	Kamerun	LK	Sri Lanka	TĐ	Technol
cs	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	US	Vereiniete Staaten von Amerika
DK	Dinemark	MG	Madagastar		

Echokontrastmittel

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel.

Stand der Technik

Da Ultraschall von in Flüssigkeiten suspendierten Gasbläschen stark reflektiert wird, wurden als Kontrastmittel für die Ultraschalldiagnostik schon frühzeitig wäßrige Zubereitungen vorgeschlagen, die stabilisierte Mikrogasbläschen enthalten. Mikrogasbläschen lassen sich in wäßrigen Zubereitungen durch Herabsetzung der Oberflächenspannung, d.h. durch Zusatz geeigneter Tenside stabilisieren.

In der EP-B-0077752 wird angegeben, daß wäßrige Lösungen, die ein Tensid oder ein Tensidgemisch und zusätzlich eine viskositätserhöhende Substanz enthalten, vorteilhafte kontrasterzeugende Eigenschaften aufweisen. Als in Frage kommende Tenside werden u.a. nicht ionogene Lecithine und Lecithinfraktionen sowie Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere angegeben. In den sechs Herstellungsbeispielen der EP-B-0077752 werden Zubereitungen angegeben, die als Tensid jeweils ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres und als viskositätserhöhende Substanz Glucose oder Dextran oder das Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere selbst enthalten. Eine Nacharbeitung der Herstellungsbeispiele hat gezeigt, daß die kontrastgebende Wirkung nicht befriedigend ist. So eignen sich die Zubereitungen der EP B-0077752 nicht für Linksherzdarstellungen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß wäßrige Zubereitungen, die neben Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeren negativ geladene Phospholipide enthalten, sich in überragender Weise zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen eignen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige Zubereitungen zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden solche mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 bevorzugt. Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere werden auch als Poloxamere bezeichnet und sind z.B. unter
dem Warenzeichen Pluronics® (Wyandotte Chemicals Corp.) im Handel erhältlich. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten 0,1 bis 10 %, vorzugsweise 1 bis 5 %, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere. Die negativ geladenen Phospholipide sind in einer Menge von 0,01 bis 5 %, vorzugsweise 0,5
bis 2 % enthalten. Prozentangaben beziehen sich jeweils auf Gewicht/Volumen.

Als negativ geladene Phospholipide kommen Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und Phosphatidylserine und deren Lysoformen in Frage. Unter Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide werden negativ geladene Phospholipide verstanden, die nur einen Acylrest enthalten. Bevorzugt sind Lysoformen der negativ geladenen Phospholipide, bei denen die Acylgruppe am Sauerstoff des Kohlenstoffatoms 1 des Glycerinmoleküls gebunden ist. Besonders bevorzugte negativ geladene Phospholipide sind Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG), wobei Distearoylphosphatidylglycerol (DSPG) ganz besonders bevorzugt ist.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik dadurch aus, daß mit geringem mechanischen Aufwand Mikrogasbläschen enthaltende Echokontrastmittel erzeugt werden können, die wegen ihrer großen Stabilität einen lang anhaltenden Kontrast erzeugen und sich ausgezeichnet auch zur Linksherzdarstellung eignen. Besonders hervorzuheben ist, daß sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen ausgezeichnet zur Darstellung

von inneren Oberflächenstrukturen eignen, da die Mikrogasbläschen anscheinend gut an Oberflächen haften und so auch nach Ausspülen der im Lumen von Gefäßen befindlichen Mikrogasbläschen einen aufschlußreichen Kontrast erzeugen. Dadurch ist es beispielsweise möglich, die Dynamik des Herzens auch nach Auswaschen des Kontrastmittels deutlicher darzustellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist unproblematisch und kann erfolgen, indem die einzelnen Komponenten zusammen oder nacheinander in Wasser eingetragen und nötigenfalls unter Erwärmen und Rühren gelöst werden. Gewünschtenfalls kann noch sterilisiert werden, beispielsweise durch Hitzesterilisation.

Als besonders gut geeignet zur Einstellung der Isotonie der erfindungsgemäßen Zubereitungen haben sich Glycerin, Mannit und Ammoniumsalze von Aminosäuren, vorzugsweise Glycin, erwiesen.

Die Erzeugung der Mikrogasbläschen erfolgt zweckmäßigerweise erst kurz vor Verabreichung an die zu untersuchenden Patienten und wird auf an sich bekannte Weise vorgenommen. Wird z.B. die erfindungsgemäße Zubereitung in einer Durchstechflasche zur Verfügung gestellt, so kann die Lösung zusammen mit der gewünschten Menge Luft in eine übliche Spritze aufgezogen werden und wieder mit möglichst hohem Druck über eine enge Kanüle in die Durchstechflasche eingespritzt werden. Nötigenfalls wird das Aufziehen und Ausspritzen mehrmals wiederholt. Alternativ können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zwischen zwei Spritzen über ein Verbindungsstück mit engem Querschnitt oder eine zwischen die beiden Spritzen geschaltete Mischkammer hin- und hergedrückt werden. Das letztgenannte Verfahren führt zu besonders informativen Ultraschallbildern, wobei gleichzeitig die Ergiebigkeit weiter erhöht wird.

Als Gase zur Erzeugung der Mikrogasbläschen kommen alle physiologisch verträglichen Gase in Frage. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden pro 1 ml mit 0,01 bis 0,1, vorzugsweise mit 0,04 bis 0,06 ml Gas aufgeschäumt. Sie werden nach Erzeugung der Mikrogasbläschen vorzugsweise intravenös verabreicht. Jé nach Anwendungszweck werden 1 bis 20 ml, vorzugsweise 2 bis 8 ml, und besonders bevorzugt 5 ml der erfindungsgemäßen Zubereitungen ver-

abreicht.

Besonders hervorzuheben ist, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen wegen ihrer im Vergleich zum Stand der Technik erhöhten Ergiebigkeit niedriger dosiert werden können

Beispiele

- 1. 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68), 1,0 g Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG) und 3,6 g Glycerin werden in 80 ml Wasser eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt, bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
- Man verfährt wie in Beispiel 1, mit dem Unterschied, daß statt DPPG
 1,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer, Hamburg) verwendet wird.
- 3. In 80 ml Wasser werden 1,1 g Glycin eingetragen. Mit verdünntem Ammoniak und wird ein pH von 6 bis 7 eingestellt. In die Lösung werden 3,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 (Pluronic®F68) und 1,0 g DPPG gegeben. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt bis eine vollständige Auflösung stattgefunden hat. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.
- Man verfährt wie in Beispiel 3, mit dem Unterschied, daß statt DPPG I,0 g Sojaphosphatidylglycerol (Fa. Lucas Meyer) verwendet wird.
- 5. In 80 ml Wasser werden 4,0 g Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres (Poloxamer 188, Pluronic® F68), 1,0 g Distearoylphosphatidylglycerol und 5,4 g Mannit eingetragen. Man erwärmt auf ca. 80°C und rührt bis zur vollständigen Auflösung. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

Veraleichsversuche

Die Untersuchungen wurden an wachen männlichen Beagle-Hunden (18,2-30,5 kg Körpergewicht) durchgeführt. Den Hunden wurden jeweils 5 ml i.v. der nachfolgend beschriebenen Kontrastmittelzubereitungen appliziert:

- A: Eine pro 1000 ml 35 g vernetzte Polypeptide enthaltende Infusionslösung zur Plasmasubstitution (Haemaccel® der Fa. Behringwerke)
- B: Echovist® (Echokontrastmittel der Fa. Schering)
- C: Eine wässrige Lösung enthaltend 4 Gew.-% Poloxamer 188 (Pluronic® F68) und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 1 in EP 0 077 752)
- D: Eine wässrige Lösung enthaltend 2 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 2 in EP 0 077 752)
- E: Eine wässrige Lösung enthaltend 1 Gew.-% Poloxamer und 4 Gew.-% Glucose (Beispiel 3 in EP 0 077 752)
- F: Erfindungsgemäße Zubereitung nach Beispiel 5

Die Lösungen A, C, D, E und F werden luftfrei in einer ersten Spritze aufgezogen. Diese Spritze wird sodann mit dem freien Ende einer fest mit einer zweiten Spritze verbundenen, O,18 ml Luft enthaltenden Mischkammer konnektiert. Unmittelbar vor der Applikation werden die Lösungen fünfmal aus der ersten Spritze über die Mischkammer in die zweite Spritze und wieder zurück gepumpt.

Das handelsübliche Kontrastmittel B wird nach den Anweisungen der Packungsbeilage bereitet.

Die echokardiographischen Ultraschallaufnahmen wurden mit einem Ultraschallgerät Sonoscope 4 mit mechanischem Kopf bei 3,5 Miz durchgeführt. Die Videoprints der erhaltenen Ultraschallbilder wurden bezüglich der Kontrastintensität densitometrisch ausgewertet. Das verwendete Densitometer (Gretag D182) bestimmt die Änderungen der Helligkeit (brightness) in 100 Schritten in einem Bereich von 0,00 bis 2,50 Dichteeinheiten (density units). Die Kalibrierung erfolgt anhand der herstellerseitig bereitgestellten Kalibrierungskarte nach DIN 16536 (calibration reference), wobei dem hellsten Weiß der Wert 1,64 und dem dunkelsten Schwarz der Wert 0,00 zugeordnet wird. Das

Mittel aus vier einzelnen Bestimmungen auf einer Fläche von $1\ \text{cm}\times 1\ \text{cm}$ ergibt den Wert für jedes Tier für die applizierte Zubereitung.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

	rechter	Ventrik	el	linker	Ventrik	el
5 m1	Kontrast	Inten:	sität 10sec	Kontrast	Inten max	sität 10sec
Α	ja	1,18	0,86	nein	0,00	0,00
В	ja	1,09	0,65	nein	0,00	0,00
Ċ	ja	1,20	0,78	nein	0,00	0,00
D	ja	1,23	0,87	nein	0,00	0,00
E	ja	1,22	0,93	nein	0,00	0,00
F	ja	1,19	0,82	ja	0,78	0,72

Intensität in Density Units (DU)

Aus den Ergebnissen ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel im Gegensatz zu den Echokontrastmitteln nach dem Stand der Technik lungengängig sind und daher sich ausgezeichnet zur Linksherzdiagnostik eignen. Die Anwendbarkeit der Ultraschallbildgebung in der Herzdiagnostik wird durch die erfindungsgemäßen Echokontrastmittel erheblich erweitert.

Darüberhinaus wurde gefunden, daß die Mikrobläschen der erfindungsgemäßen Echokontrastmittel anscheinend eine erhebliche Affinität zu den inneren Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen des Körpers aufweisen. Das hat zur Folge, daß die Umrisse von Gefäßen und Hohlräumen sehr viel besser und damit informativer dargestellt werden als dies mit Kontrastmitteln nach dem Stand der Technik möglich war. Besonders vorteilhaft ist hierbei, daß diese stark verbesserte Darstellung der Oberflächen von Gefäßen und Hohlräumen auch noch bestehen bleibt, wenn das Lumen des Gefäßes oder Hohlraumes bereits frei von Echokontrastmittel ist. Diese überraschende Kontrastierung von Oberflächen läßt sich zum Beispiel zur Beobachtung des Endocards nutzen.

In den Abbildungen 1 und 2 ist das Ergebnis eines Versüches zur Belegung dieser neuartigen Kontrastierung von Oberflächenstrukturen dargestellt.

Abbildung 1 zeigt das echokardiographische Bild des Endocards eines wachen Beagle-Hundes im sogenannten Vierkammerblick ummittelbar vor Erscheinen des ersten Kontrastes nach Verabreichung von 1 ml Echokontrastmittel nach Beispiel 1.

Abbildung 2 zeigt das Endocard des Tieres, nachdem das Echokontrastmittel bereits wieder aus dem Herzen ausgewaschen war.

Aus dem Vergleich der beiden Abbildungen ergibt sich, daß mit den erfindungsgemäßen Echokontrastmitteln eine unerwartete Zeichnung des Endocards möglich ist, die für diagnostische Zwecke einen hohen Informationsgewinn bedeutet.

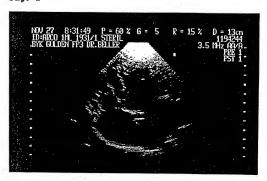
Patentansprüche

- Wäßrige Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrogasbläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel enthaltend Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere und negativ geladene Phospholipide.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8350 bis 14000 verwendet werden.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 0,1 bis 10 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.
- Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere in einer Menge von 1 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten sind.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladene Phospholipide Phosphatidylglycerole, Phosphatidylinositole, Phosphatidylethanolamine und/oder Phosphatidylserine enthalten sind.
- 6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als negativ geladenes Phospholipid Distearcylphosphatidylglycerol enthalten ist.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß negativ geladenes Phospholipid in einer Menge von 0,01 bis 5 % (Gewicht/Volumen) enthalten ist.
- 8. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 3 % (Gewicht/Volumen) Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 8400 und 1 % (Gewicht/Volumen) Distearoylphosphatidylglycerol enthält.
- Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die negativ geladenen Phospholipide als Lysoform zugegen sind.

10. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Zubereitung zur Aufnahme und Stabilisierung von Mikrobläschen zur Verwendung als Echokontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß man Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere zusammen mit einem negativ geladenen Phospholipid und für zur Erreichung der Isotonie üblichen Hilfsstoffe in Wasser löst.

I/I

Fig. 1



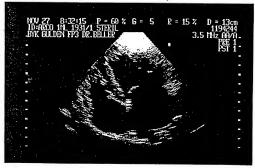


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT ation No PCT/EP 92/00012 I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (II several classification symbol According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC5 A61K49/00 IL FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched 7 Cinesification Symbols Classification System IPC⁵ A 61 K Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched 8 III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANTS Relevant to Claim No. 13 Citetion of Document, 11 with indication, where appropriate, of the relevant passages 12 1-10 EP,A,0 318 081 (AKZO N.V.) 31 May 1989 see the whole document EP,A,0 077 752 (SCHERING A.G.) 27 April 1-10 Y 1983 cited in the application see claims 1-17 1-10 WORLD PATENTS INDEX LATEST v Section Ch, Week 8421, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A. AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16 April 1984 see abstract 1-10 FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS P,Y ABSTRACT NO.92:8782; BA93:8782 & INT.J.PHARM. (AMST.) VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP.1991 see abstract

conscered to be of particular reverance. "E sellar occument but published on or filer this international flang data." "Gocument which is a beginning to the property of the control of t	INTO SECURITY PROVIDED THE CLARKE THROUGH THE CLARKE THROUGH THE CLARKE THROUGH THROUG
isset then the property date claimed IV. CERTIFICATION Date of the Actual Completion of the International Search 27 April 1992 (27.04.92)	Date of Mallimp of this international Search Report 06 May 1992 (06.05.92)
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer

"T" leter document outliened effer the international fi-or priority date and not in conflict with the apolic cited to understand the principle of theory under

* Special categories of cited documents: 10 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP SA 54607

This amout lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.

The members are as contained in the European Patent Office EOP file on

The Foregoners Patent Office is no west industrial for the members in the patent Office is no west industrial for the members industrial to the control of the patent Office is no west industrial for the members of the patent Office is no west industrial for the members and the patent Office is no west industrial for the members and the patent Office is not well as the patent Office in the members and the patent Office is not well as the patent Office in the patent Office is not well as the patent Office in the patent Office is not well as the patent Office in the patent Office is not well as the patent Office in the patent Office is not well as the patent Office in the patent Office is not well as the patent

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0318081	31-05-89	AU-A-	2579188	01-06-89
		JP-A-	1168624	04-07-89
		US-A-	4902500	20-02-90
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A-	3141641	28-04-83
		AU-B-	558152	22-01-87
		AU-A-	8916382	21-04-83
	•	CA-A-	1199577	21-01-86
		JP-A-	58079930	13-05-83
		US-A-	4466442	21-08-84

KLASSIFIKATION DES AN			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 A61K49/00

IL RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Racherchierter Mindestprüfstoff 7

Klassifikationssytem Klassifikationssymbole

Int.K1. 5 A61K

Racherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN *

Art.°	Kennzeichnung der Veröffentlichung 11 , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y ,	EP,A,O 318 081 (AKZO N.V.) 31. Mai 1989 siehe das ganze Dokument	1-10
Y	EP,A,O 077 752 (SCHERING A.G.) 27. April 1983 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-17	1-10
γ.	WORLD PATENTS INDEX LATEST Section Ch. Week 8421, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A, AN 84-131234 & JP,A,59 067 229 (GREEN CROSS CORP) 16. April 1984 siehe Zusämmenfassung	1-10
	-/ -	
1		1

- "&" Veröffentlichung, die Mitplied derzeiben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 0 6 MAY 1992 27.APRIL 1992

Internationale Recherchenbehörde Unterschrift des bevollmächtigten Bed

SITCH W.D.C. (F.). C. Sitch. EUROPAISCHES PATENTAMT

PCT/EP 92/00012

Internationales Aktenzeichen

An ·	AGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.	
, ү	FILE SERVER STN KARLSRUHE, FILE BIOSIS ABSTRACT NO. 92:8782; BA93:8782 & INT.J. PHARM. (AMST.) VOLUME 75 (2-3) PAGES 171-180, 30 SEP. 1991 s'ehe Zusammen'fassung	Betr. Asspruch Nr.	
	Siene Zusammen (assung		
		:0:	
	* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	-81	
	÷		
-			
	7 *** _m		
	**		
	- A		
	*		
	*		

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200012 SA 54607

e diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengemannten internationalen Recherchenbericht angeführten

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am

27/04/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentslokument	Datum der Veröffentlichung	1	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0318081	31-05-89	AU-A- JP-A- US-A-	2579188 1168624 4902500	01-06-89 04-07-89 20-02-90
EP-A-0077752	27-04-83	DE-A- AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	3141641 558152 8916382 1199577 58079930 4466442	28-04-83 22-01-87 21-04-83 21-01-86 13-05-83 21-08-84
			*	,
	•	i		·

PART MANAGEMENT